



Sermin ALGÜL¹
Bilge KARA²
Oğuz ÖZÇELİK¹

¹Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Harput Devlet Hastanesi,
Psikiyatri Bölümü,
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 11.09.2014
Kabul Tarihi : 31.10.2014

**Yazışma Adresi
Correspondence**

Oğuz ÖZÇELİK
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

droozcelik@yahoo.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2014; 28 (3): 105 - 109
http://www.fusabil.org

Majör Depresif Hastalarda Kısa ve Uzun Dönem İlaç Tedavisinin Etkinliği ile Nesfatin-1, Ghrelin ve Nitrik Oksit Seviyesi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi *

Amaç: Majör Depresif Bozukluk (MDB) yaşam kalitesini azaltan önemli bir mental hastalıktır. Bu hastalığın gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu çalışmada MDB ve hormonal değişimler arasında olabilecek ilişkiyi anlayabilmek için, nesfatin-1, nitrik oksit ve ghrelin düzeylerini 9 aylık tedavi öncesi ve sonrası araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya toplamda 60 kişi (30 MDB hasta 39.8±2 yıl, 64.9±1.8 kg; 30 sağlıklı kontrol 36.6±3 yıl, 70.6±2.3 kg) katılmıştır. Açlık venöz kan örnekleri bazal, 3. ay ve 9. ayda olmak üzere 3 defa alınmıştır. Serum nesfatin-1, total ghrelin ve nitrik oksit düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

Bulgular: MDB hastalarında bazal nesfatin-1 seviyesi (73.4±1.3 ng/mL) kontrol grubundan (13.5±3.2 ng/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu (P=0.001). Bununla birlikte çalışmanın 3. ayında 37.6±4.3 ng/mL (P=0.001) ve 9. ayında 22.3±3.5 ng/mL nesfatin-1 seviyesi anlamlı olarak azaldı (P=0.001). MDB hastalarının bazal nitrik oksit (NO) seviyesi (2.7±0.6 nmol/L) kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (6.5±0.4 nmol/L) (P=0.001). NO seviyesi ilk 3. ayda 3.5±0.7 nmol/L ye (P=0.04) ve 9. ayda ise 4.1±0.9 nmol/L ye artış gösterdi (P=0.04). MDB hastalarının bazal ghrelin seviyesi (44.5±3.7 pg/mL) kontrole göre anlamlı düşük bulundu (310.3±35.6 pg/mL) (P=0.001), fakat 3. ay ve 9. aylarda ghrelin seviyesinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Bazalde, yüksek nesfatin-1 ve düşük NO seviyeleri ve tedavi ile nesfatin-1 deki anlamlı azalma ve NO deki anlamlı yükselme tedavi sonrası hastaların durumlarının değerlendirilmesinde yardımcı olabilecektir. MDB ve nesfatin-1 ve NO arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nesfatin-1, nitrik oksit, depresyon, ghrelin.

Determination of the Relationships Between Effectiveness of Short and Long Term Treatment of Major Depressive Disorders and Nesfatin-1, Ghrelin and Nitric Oxide Levels

Objective: The major depressive disorder (MDD) is a serious mental disease reducing the quality of life. Its prevalence is increasing in developed and developing countries. In the present study, to understand the relationships between MDD and hormonal changes, we were purposed to examine the nesfatin-1, nitric oxide and ghrelin levels before and after the 9 months of treatment.

Materials and Methods: Total of 60 subjects (30 MDD 39.8±2 yr, 64.9±1.8 kg; 30 healthy control 36.6±3 yr 70.6±2.3 kg). Fasting venous blood samples were taken three times: At the basal, at the end of the three and nine months of the study. ELISA method was used to analyse serum nesfatin-1, nitric oxide and ghrelin levels.

Results The basal nesfatin-1 level in MDD was found to be significantly higher (73.4±1.3 ng/mL) than the control levels (13.5±3.2 ng/mL) (P=0.001). However, it decreased significantly to 37.6±4.3 ng/mL after 3 months (P=0.001) and 22.3 ±3.5 ng/mL after 9 months (P=0.001). The basal NO level in MDD (2.7±0.6 nmol/L) was found to be significantly lower than the control (6.5±0.4 nmol/L) (P=0.001). It increased to 3.5±0.7 nmol/L in the first third month (P=0.04) and continued to increase after 9 months 4.1±0.9 nmol/L (P=0.04). In the MDD, basal ghrelin level (44.5±3.7 pg/mL) was found to be significantly lower than the control (310.3±35.6 pg/mL) (P=0.001) but it did not change significantly after 3 (42.5±3.7 pg/mL) and 9 months (40.8±2.6 pg/mL) of the study.

Conclusion: Observation of the markedly high nesfatin-1 and markedly low NO levels at the basal and significant decrease in nesfatin-1 and increase in NO levels to their control level after treatment may be help to understand the patients current status. Further studies are needed to understand this relationship between MDD and nesfatin-1 and NO levels.

Key Words: Nesfatin-1, nitric okside, depression, ghrelin.

Giriş

Majör Depresif Bozukluk (MDB); üzüntü, değersizlik, ilgi ve zevk kaybı, duygu durumunda değişiklik, yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, yataktan çıkmama isteği ile karakterize olan ve görülme sıklığı her geçen gün artan mental bir bozukluktur (1, 2).

* 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Trabzon.

Kliniklerde majör depresyon tanısı koymada DSM-IV kriteri; bu hastaların takibinde ise HAM-D ölçeği yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Literatürde yapılan çalışmalarda, MDB hastalarında nesfatin-1, grelin ve nitrik oksit (NO) gibi bazı hormonların seviyelerinde normal bireylere göre farklılıkların olduğu gösterilmiştir (4-6). Nesfatin-1, hipotalamusta bulunan leptinden bağımsız, melanokortin-3/4 reseptörüne bağımlı bir mekanizma yardımıyla yiyecek alınımını baskılayan bir tokluk molekülüdür (7-10). Bununla birlikte nesfatin-1'in omurgalı merkezi sinir sisteminde stres cevabının düzenlenmesinde rolünün olduğunu gösteren çeşitli çalışmalarda literatürde bulunmaktadır (11, 12). İlk keşfedildiği zaman sadece anoreksijenik bir hormon olabileceği düşünölen nesfatin-1'in son yapılan araştırmalar sonucunda biyolojik bir sinyal olabileceği ileri sürölmektedir (13-16). Yakın gelecekte antiobezite veya antidepresan ilacı olarak klinikte uygulama alanı bulabileceği ileri sürölen nesfatin-1'in (17, 18) MDB ile arasında ki ilişki hastalığın bazal seviyesi ve kısa dönem ilaç tedavisi çalışmalarında gösterilmiştir (4, 5). Buna karşılık uzun dönem antidepresan ilaç tedavisinin etkilerinin olup olmadığını gösteren çalışmalar ise bulunmamaktadır.

İnsanlarda büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alınımının düzenlenmesinde rol oynayan grelinin psikiyatrik hastalarda azaldığı gösterilmiştir (6, 19). Bu azalmanın nedeni ise grelinin serotonin miktarını bloke etmesi olarak açıklanmıştır (6, 20). Nesfatin-1 de olduğu gibi bu konuda da daha uzun dönem çalışmalar henüz bildirilmemiştir.

MDB hastalarında değişiklik gösteren diğer bir önemli molekül ise NO'dur ve NO kardiyovasküler, nörolojik, immunolojik ve diğer pek çok sistemde farklı rolleri olan önemli biyolojik bir düzenleyicidir (21). NO besin alınımının önemli bir düzenleyicisi olduğu için grelinin bir kısım etkisini nitrik oksit üzerinden gerçekleştirdiği gösterilmiştir (22). NO ile MDB arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişki göstermektedir (23, 24). Depresyon patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinen NO'nun (25, 26) kısa ve uzun dönem tedavi sonrasında bu hastaların prognozuna olan etkilerinin belirlenmesi önemli bir konudur.

Bu çalışmanın amacı ise; grelin, nesfatin-1 ve NO değişimlerinin uygulanan kısa ve uzun dönem antidepresan tedavisi ile nasıl etkilendiği ve günümüzde prevalansı yüksek bir hastalık olan MDB tanısı ve tedavisinde faydalı olabilecek yaklaşımların geliştirilmesidir. Bunun sonucunda da depresyon durumunun mu bu hormonları etkilediği, yoksa hormon değişiminin mi bu hastalığa neden olduğu belirlenmeye çalışılacaktır. MDB tanısında herhangi bir spesifik laboratuvar testi bulunmadığından tanı sadece kişinin kendisinin veya yakın çevresinin verdiği bilgiler ile konuşma ve gözlemlere dayanmaktadır. Bu çalışma ile MDB tanı ve tedavisinde kullanılabilecek konuşma ve gözlemlere ilave olabilecek objektif laboratuvar yöntemlerini ileri sürebilmek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın protokolü Fırat Üniversitesi Tıp Fakölteesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve çalışmaya başlamadan önce her bireyden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Çalışmadan önce her katılımcının rutin taraması, hormon analizleri, kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılarak çalışmaya katılmaya engel durumu olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu çalışmaya Harput Devlet Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine depresyon tedavisi amacı ile başvuran hastalar alınmıştır. Dahil edilme kriterleri ise: İlk defa MDB tanısı alması; venlafaksin etken maddeli antidepresan tedavisine başlamış olması (bu ilacı alanların seğilmesindeki amaç; venlafaksin etken maddesinin diğer depresyon ilaçlarına göre daha etkin olmasından ve dirençli depresyonda üstünlüğünün gösterilmesinden dolayıdır) (27); çalışmaya katılmayı gönüllü olarak istemiş olması; herhangi bir metabolik, kardiyak veya fizyolojik rahatsızlığının olmamasıdır.

Power analizi yapılarak grupların büyüklüğüne karar verilmiştir. Analiz sonucunda çalışmaya toplam 60 denek katılmıştır. Tedavisi gereği 225 mg/gün venlafaksin (serotonin geri alım inhibitörü etkili, SSRI) alması uygun görölen 30 kişi hasta grubunu; geri kalan 30 kişi ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur.

Hormon Analizi: Bu çalışmayı yapabilmek için hastalardan tedavi öncesi, 3. ayda ve 9. ayda 5 mL venöz kan örnekleri hastaların bir gecelik açlıklarını takiben sabah 08:30 – 10:30 saatleri arasında ön koldan alınmıştır. Tüm hastalardan günün aynı saatine denk gelen zamanlarda kan alınmasına dikkat edilmiştir. Böylece zamanın hormonlar üzerine olan etkisi önlenmeye çalışılmıştır. Alınan kanların serumları ayırdıktan sonra 1 N' likten 1/10 oranında HCl'den ilave edilerek çalışılıncaya kadar -70 °C'de saklanmıştır. Çalışma esnasında hastaların demografik özellikleri (kilo, boy, yaş, cinsiyet) de rapor edilmiştir. NO, açile-desaçile grelin ve nesfatin-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitlerle çalışılmıştır.

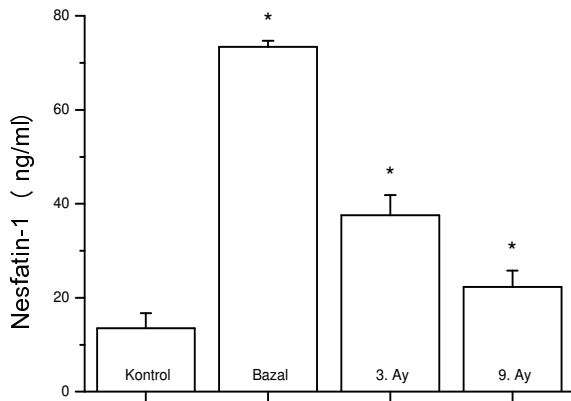
İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen değerler ortalaması±SEM olarak ifade edilmiştir. Kolmogorov–Smirnov Z testi yapılarak verilerin normal dağılım gösterdiği bulunmuştur. MDB hastalarındaki bazal, 3. ve 9. aylardaki değerlendirmelerde çift yönlü Anova ve paired t-testi, MDB ile kontrol grubu arasındaki değerlendirmelerde ise unpaired t-testi uygulanmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

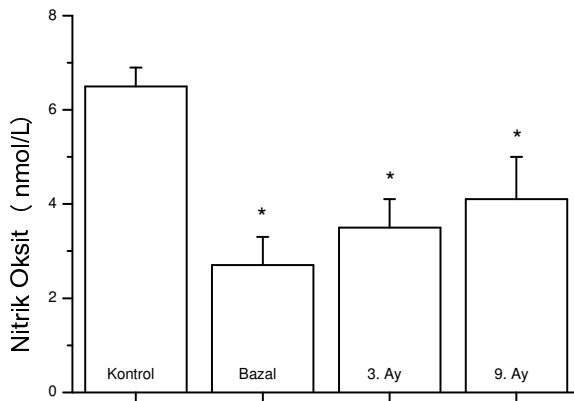
Tedavi öncesi nesfatin-1 değeri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunun nesfatin-1 değerinin (73.4±1.3 ng/mL) kontrol grubundan (13.5±3.2 ng/mL) anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (P=0.001). Üç aylık tedavi sonrasında nesfatin-1 değeri azalarak 37.6±4.3 ng/mL (P=0.001), 9 aylık tedavi sonunda ise 22.3±3.5 ng/mL kadar azalmıştır (P=0.001). Bununla birlikte kontrol grubunun nesfatin-1 değerinden yüksektir (Şekil 1).

MDB hasta grubunda bazal NO düzeyi 2.7 ± 0.6 nmol/L olup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 6.5 ± 0.4 nmol/L anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($P=0.001$). İlk 3 aylık tedavi sonrasında NO düzeyi 3.5 ± 0.7 nmol/L artış göstermiş ($P=0.04$) 9 aylık tedavi sonrasında ise artmaya devam ederek 4.1 ± 0.9 nmol/L olmuştur ($P=0.04$). Bununla birlikte kontrol grubunun değerine göre NO seviyesi düşüktür (Şekil 2).

Açile ve desaçile grelin düzeyleri toplanarak total grelin düzeyi elde edilmiştir. MDB hasta grubunda (44.5 ± 3.7 pg/mL) total grelin düzeyi kontrol grubundan (310.3 ± 35.6 pg/mL) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($P=0.001$). İlk 3 aylık (42.5 ± 3.7 pg/mL) ve 9 aylık tedavi (40.8 ± 2.6 pg/mL) sonrasında total grelin düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.



Şekil 1. Nesfatin-1 değerlerinin kontrol grubunda ve majör depresif hastaların bazal, 3 ay ve 9 aylık tedavi dönemlerindeki değerleri (ortalama \pm SEM) (* $P < 0.05$: Kontrol değerine göre)



Şekil 2. Nitrik oksit değerlerinin kontrol grubunda ve majör depresif hastaların bazal, 3 ay ve 9 aylık tedavi dönemlerindeki değerleri (ortalama \pm SEM) (* $P < 0.05$: Kontrol değerine göre)

Tartışma

MDB hastalarında uzun süreli antidepresan tedavisinin nesfatin-1 ve NO düzeylerine etkisi ilk defa bu çalışmada incelenmiştir. Literatürde yapılan daha önceki çalışmalarda nesfatin-1'in MDB hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 5) ve kısa dönem ilaç tedavisinde nesfatin-1'in azaldığı bildirilmiştir (5). Nesfatin-1 seviyelerinde önemli artışlar epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda da rapor edilmiştir (28). Bu çalışmada ise depresyon tedavisinin hem kısa döneminde hem de uzun döneminde nesfatin-1 azalmış ve kontrol değerine doğru iyileşmeler göstermiştir. Depresyon tedavisi devam ettikçe nesfatin-1 değerinin düşmeye devam etmesi ve kontrol değerine biraz daha yaklaşması üzerinde durulması gereken önemli bir durumdur. Literatürde nesfatin-1 ve melanokortin sistem arasındaki ilişki ve anksiyete ile olan değişimleri bildirilmiştir (7). Melanokortin sistemin aktivasyonuna bağlı anksiyojenik etki ve bunun depresyon ile ilişkisi de gösterilmiştir (29). Bu çalışmada tedavinin üçüncü ve dokuzuncu aylarındaki nesfatin-1 seviyesindeki azalma hastaların anksiyete durumlarındaki iyileşme ile veya santral sinir sistemlerinde düzelme ile ilişkili olabilir. Bu durum; nesfatin-1'in hastaların tanı ve tedavisinde incelenmesi gereken bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Bu da nesfatin-1 düzeyinin hastaların prognozu ile ilgili olabileceği fikrini güçlendirmektedir.

Bu çalışmada depresif hastalarda kontrol grubuna göre düşük olan bazal serum NO düzeyi tedavinin 3 ve 9 aylarında anlamlı artışlar göstermiştir. NO'nun hipotalamik hipotalamik pituitary adrenal aksta modülatör olduğu gösterilmiştir (30). NO'nun vücutta diğer nörotansmitter sistemlerle (norepinefrin, serotonin, dopamin gibi) birlikte fizyolojik cevaplar oluşturduğu bilinmektedir. Depresif hastalarda azalan norepinefrin, serotonin ve dopamin gibi NO'da da azalma gözlenmiştir. NO'nun depresyonda rolü olabileceği fikride literatürde kabul görmekte (31) ve serotoninü düzenleyici etkileri de bilinmektedir (32).

Dokuz aylık tedavi sonunda NO düzeyinin yükselmesi ve kontrol değerine yaklaşmaya başlaması nesfatin-1 gibi NO'nunda depresif hastaların etiopatolojisinde önemli bir kriter olabileceğini düşündürmektedir (33). Literatürde yapılmış bazı çalışmalarda depresif hastalarda NO düzeyinin yüksek olduğu bazı çalışmalarda ise düşük olduğu rapor edilmiştir (23, 34, 35). Yine literatürde şizofren ve duygu durum bozukluğu olan hastalarda yüksek NO düzeyinin intihar girişimine neden olabileceği bilgisi de mevcuttur (36, 37). Tüm bu literatür bilgileri ve yapılan bu çalışmanın sonuçları göstermektedir ki; NO düzeyi depresif hastaların etiopatolojisi ile ilişkili olabilir. Ancak NO düzeyinin depresyon patolojisindeki rolü ile ilgili tatmin edici çalışmalar ise henüz yapılmamıştır.

Bazalde total grelin düzeyi kontrol grubundan düşük olup tedavi ile anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Literatürde depresif hastalarda düşük (38), yüksek (39) veya değişmeyen grelin seviyesi bildirilmiştir (40).

Yapılan bu çalışmada görülen önemli noktalar: depresyon tedavisinin bazal, 3 aylık ve 9 aylık periyotlarının tümünde de nesfatin-1'in azalması ve NO'nun ise artmış olmasıdır. Bununla birlikte bazaldeki yüksek nesfatin-1 ve düşük NO düzeyleri tedavinin 3. ve 9. aylarında sağlıklı kontrol grubundaki değerlere doğru da düzelmeler göstermiş olsa da istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Bu bulgular yani nesfatin-1 ve NO seviyelerinin kısa ve uzun dönem ilaç tedavileri boyunca

kontrol grubuna yaklaşması bu parametrelerin depresif hastaların etiopatolojisinde önemli bir rol oynayabileceği fikrini güçlendirmektedir.

Bu sonuçlar, MDB hastalarının tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan kriterlere ilave olarak laboratuvar testine dayanan destekleyici objektif kriter olarak bu yönteminde (Nesfatin-1 ve NO) kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

- Mischoulon D, Eddy KT, Keshaviah A, et al. Depression and eating disorders: Treatment and course. *J Affect Disord* 2010; 130: 470-477.
- Lee CI, Jung YE, Kim MD, et al. The prevalence of bipolar spectrum disorder in elderly patients with recurrent depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 791-795.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran E. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 497-500.
- Algül S, Erman F, Kara B, Kara M, Erman O. Major depresif hastalarda kısa süreli depresyon tedavisinin nesfatin-1, nitrik oksit ve grelin düzeylerine etkileri. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2013; 27: 69-73.
- Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci* 2008; 11: 752-753.
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712.
- Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: 330-336.
- Nonogaki K, Ohba Y, Sumii M, et al. Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT2C receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 186-190.
- Werneck K, Lamprecht I, Jöhren O, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1 increases energy expenditure and reduces food intake in rats. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 1662-1668.
- Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)* 2010; 2: 775-784.
- Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Restraint stress activates nesfatin-1 immunoreactive brain nuclei in rats. *Brain Res* 2009; 1300: 114-124.
- Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: Anti hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1039-1042.
- Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010; 151: 3169-3180.
- García-Galiano D, Navarro VM, Roa J, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci* 2010; 30: 7783-7792.
- Masuo K. Nesfatin-1 could be a strong candidate obesity or diabetes medication, if blood pressure elevation can be controlled. *Hypertens Res* 2014; 37: 98-99.
- Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.
- Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, et al. The nesfatin 1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin 1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *J Affect Disord* 2013; 151: 849-853.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-659.
- Barim AO, Aydin S, Colak R, et al. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 2009; 42: 1076-1081.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, patophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- Gaskin FS, Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE. Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides* 2003; 24: 913-918.
- Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001; 63: 221-224.
- Bagetta G, Paoletti AM, Leta A, et al. Abnormal expression of neuronal nitric oxide synthase triggers limbic seizures and hippocampal damage in rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 255-260.
- Boda B, Szenté M. Nitric oxide synthase inhibitor facilitates focal seizures induced by aminopyridine in rat. *Neurosci Lett* 1996; 209: 37-40.
- Del-Bel EA, Oliveira JAC, Mishira PK, Jobe PC, Garcia-Cairasco N. Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 971-979.
- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with

- selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: A meta-analysis. *BJ Psych* 2002; 180: 396-404.
28. Aydın S, Dag E, Ozkan Y, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem* 2009; 328: 49-56.
 29. Chaki S, Okubo T. Melanocortin-4 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety disorders. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 1145-1151.
 30. Van Amsterdam JG, Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress. *Psychiatry Res* 1999; 85: 33-38.
 31. Akpınar A, Yaman GB, Demirdas A, Onal S. Possible role of adrenomedullin and nitric oxide in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46: 120-125.
 32. Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide* 2011; 24: 125-131.
 33. López-Figueroa MO, Day HE, Akil H, Watson SJ. Nitric oxide in the stress axis. *Histol Histopathol* 1998; 13: 1243-1252.
 34. Papageorgiou C, Grapsa E, Christodoulou NG, et al. Association of serum nitric oxide levels with depressive symptoms: A study with end-stage renal failure patients. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 216-220.
 35. Wallerath T, Witte K, Schafer SC, et al. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13357-13362.
 36. Moreno J, Gaspar E, López-Bello G, et al. Increase in nitric oxide levels and mitochondrial membrane potential in platelets of untreated patients with major depression. *Psychiatry Res* 2013; 209: 447-52.
 37. Vargas HO, Nunes SO, Pizzo de Castro M, et al. Oxidative stress and lowered total antioxidant status are associated with a history of suicide attempts. *J Affect Disord* 2013; 150: 923-930.
 38. Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, et al. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder. *Brain Res* 2012; 1473: 185-192.
 39. Ozsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, Basturk M. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry Investig* 2014; 11: 167-172.
 40. Schanze A, Reulbach U, Scheuchenzuber M, et al. Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 126-130.